

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR C  
Internationale:  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF I



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :

A61K 9/44

A1

(11) I

WO 9607401A1

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

14. März 1996 (14.03.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03474

(22) Internationales Anmeldedatum: 4. September 1995 (04.09.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 31 653.4 6. September 1994 (06.09.94) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS  
LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG  
[DE/DE]; Ircher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CREMER, Karsten [DE/DE];  
Eifelstrasse 4a, D-53119 Bonn (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389  
Wesseling (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, SI, US, europäisches Patent  
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.  
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen  
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen  
eintreffen.

(54) Title: LAMINATED TABLET WITH POINTED CORE

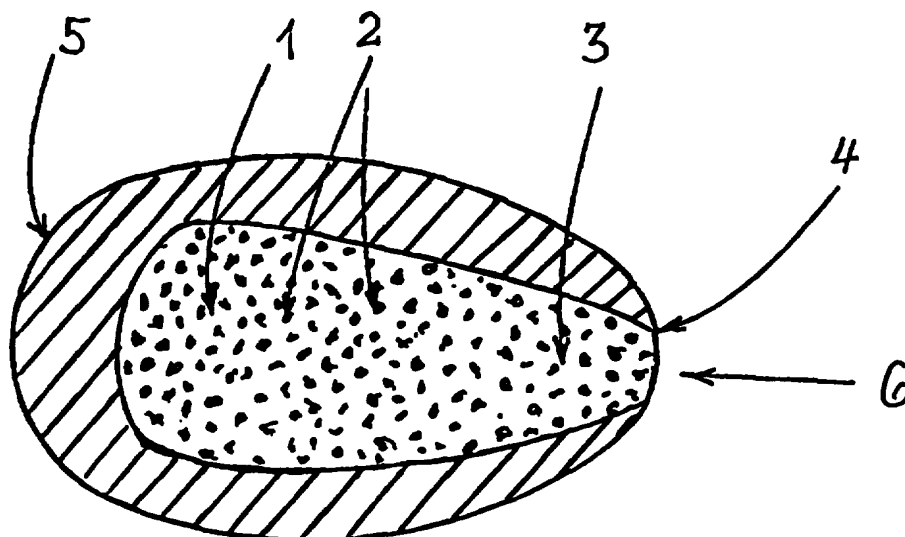
(54) Bezeichnung: MANTELTABLETTE MIT SPITZEM KERN

(57) Abstract

The invention concerns a laminated tablet for the controlled release of active substance. Said tablet has a core (1) which can be eroded and contains at least one active substance. The tablet further comprises a largely erosion-resistant covering which consists of a casing layer (5). The tablet is characterized in that the casing layer (5) has at least one opening (6) and the core (1), at one end, extends as far as the opening (6).

(57) Zusammenfassung

Eine Manteltablette zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoff mit einem erodierbaren und mindestens einen Wirkstoff enthaltenden Kern (1) und einer weitgehend erosionsresistenten Umhüllung aus einer Mantelschicht (5) ist dadurch gekennzeichnet, daß die Mantelschicht (5) wenigstens eine Öffnung (6) aufweist und der Kern (1) an einem Ende an die Öffnung (6) heranreicht.



### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                                |    |                                   |    |                                |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich                     | GA | Gabon                             | MR | Mauretanien                    |
| AU | Australien                     | GB | Vereinigtes Königreich            | MW | Malawi                         |
| BB | Barbados                       | GE | Georgien                          | NE | Niger                          |
| BE | Belgien                        | GN | Guinea                            | NL | Niederlande                    |
| BF | Burkina Faso                   | GR | Griechenland                      | NO | Norwegen                       |
| BG | Bulgarien                      | HU | Ungarn                            | NZ | Neuseeland                     |
| BJ | Benin                          | IE | Irland                            | PL | Polen                          |
| BR | Brasilien                      | IT | Italien                           | PT | Portugal                       |
| BY | Belarus                        | JP | Japan                             | RO | Rumänien                       |
| CA | Kanada                         | KE | Kenya                             | RU | Russische Föderation           |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan                       | SD | Sudan                          |
| CG | Kongo                          | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden                       |
| CH | Schweiz                        | KR | Republik Korea                    | SI | Slowenien                      |
| CI | Côte d'Ivoire                  | KZ | Kasachstan                        | SK | Slowakei                       |
| CM | Kamerun                        | LI | Liechtenstein                     | SN | Senegal                        |
| CN | China                          | LK | Sri Lanka                         | TD | Tschad                         |
| CS | Tschechoslowakei               | LU | Luxemburg                         | TG | Togo                           |
| CZ | Tschechische Republik          | LV | Lettland                          | TJ | Tadschikistan                  |
| DE | Deutschland                    | MC | Monaco                            | TT | Trinidad und Tobago            |
| DK | Dänemark                       | MD | Republik Moldau                   | UA | Ukraine                        |
| ES | Spanien                        | MG | Madagaskar                        | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland                       | ML | Mali                              | UZ | Usbekistan                     |
| FR | Frankreich                     | MN | Mongolei                          | VN | Vietnam                        |

## Manteltablette mit spitzem Kern

## B E S C H R E I B U N G

Gegenstand der Erfindung ist eine Manteltablette zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen. Die Manteltablette soll es ermöglichen, in flüssigen Medien wie z. B. Körperflüssigkeiten Wirkstoffe verzögert und/oder mit gewünschtem Geschwindigkeitsprofil freizusetzen.

Insbesondere zum Zweck der oralen Verabreichung pharmazeutischer Wirkstoffe werden häufig Tabletten eingesetzt. Je nach therapeutischer Zielsetzung lassen sich dabei Tabletten mit schneller und solche mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung unterscheiden. Eine gesteuerte Wirkstofffreisetzung wird z. B. dann angestrebt, wenn der Wirkstoff eine kurze biologische Halbwertszeit besitzt. In diesem Fall würde die Verabreichung in Form von schnell freisetzenden Tabletten zu erheblichen Schwankungen der Wirkstoff-Plasmakonzentrationen führen, es sei denn, es würden kleine Dosen in kurzen Abständen eingenommen. Erfahrungsgemäß halten Patienten vorgeschriebene Einnahmefrequenzen diese Art selten ein, was dann zum Therapieversagen führt. Die Einnahme von Tabletten, deren Wirkstofffreisetzung dahingehend gesteuert wird, daß sie beispielsweise über mehrere Stunden gleichmäßig verzögert eintritt, kann bei geringer Einnahmefrequenz und dadurch verbesserter Patienten-Compliance die Schwankung der Wirkstoff-Plasmakonzentrationen gering halten. Auf diese Weise ist die therapeutisch notwendige Wirkstoffzufuhr sichergestellt, wohingegen die Gefahr durch besonders hohe Plasmakonzentrationsspitzen vermieden ist.

Eine retardierte Wirkstofffreisetzung läßt sich auf verschiedenen Wegen erreichen. Zum einen gelingt sie durch physikalisch-chemische Maßnahmen, denen ein Wirkstoff un-

- 2 -

terworfen wird. Zu solchen Maßnahmen zählen z.B. der Einsatz von Wirkstoff-Adsorbaten, schwerlöslichen Wirkstoffsalzen und Komplexen.

Eine größere Kontrolle über das Ausmaß der Retardierung wird in der Regel jedoch durch galenische Maßnahmen erzielt. Viele der bekannten Retardtabletten lassen sich den Matrixsystemen einerseits oder den Membransystemen andererseits zuordnen. Matrixsysteme enthalten Wirkstoffe in gelöster und suspendierter Form, seltener auch in Form eines multipartikulären pharmazeutischen Zwischenproduktes. Die Freisetzung geschieht entweder durch Diffusion von Wirkstoffen aus der Matrix oder durch kontinuierliche, an den Randzonen beginnende Erosion der Matrix. Membransysteme hingegen enthalten ein wirkstoffhaltiges Reservoir, welches mit einem für den Wirkstoff zumindest semipermeablen Überzug umhüllt ist. Dabei geschieht die Freisetzung mittels Diffusion des Wirkstoffs durch die Membran.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit hängt bei diesen Systemen von verschiedenen Einflußgrößen ab. Bei Matrixtabletten gehören dazu u. a. spezifische Eigenschaften der verwendeten Hilfssubstanzen wie Molmasse, Löslichkeit, Quellfähigkeit und Glasübergangstemperatur, aber auch Wirkstoffkonzentration und geometrische Form der Matrix. Bei der Freisetzung durch Diffusion aus einer Matrix zählen die Größe der aktiven Oberfläche, das Matrixvolumen, der Diffusionskoeffizient, die Konzentration und die Löslichkeit des Wirkstoffes in der Matrix, die Porosität und Tortuosität der Matrix, sowie der Diffusionswiderstand zwischen Matrix und einem flüssigen Umgebungsmedium zu dem wesentlichen Faktoren. Umhüllte Tabletten setzen Wirkstoffe mit einer Geschwindigkeit frei, die in erster Linie von der Größe der aktiven Oberfläche, der Permeabilität des Wirkstoffes durch

- 3 -

die Membran und vom Konzentrationsgefälle zu beiden Seiten der Membran abhängt.

Mit herkömmlichen Matrix- und Filmtabletten läßt sich die Freisetzungsgeschwindigkeit nur begrenzt steuern. Die Verwirklichung einer gleichmäßig retardierten Freisetzung stößt in beiden Fällen auf Schwierigkeiten. Bei erodierbaren Matrices verändert sich - je nach Form der Matrix - die Freisetzungsgeschwindigkeit im Verlauf der Freisetzung mehr oder weniger stark aufgrund der Veränderung der erodierbaren Oberfläche. Bei Diffusionsmatrices bildet sich dagegen im Freisetzungsverlauf eine durch zunehmende Wirkstoffdepletion wachsende Diffusionsschicht mit der Folge aus, daß sich die Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von  $t^n$  verringert (Higuchi, J. Pharm. Sci. 50, S. 874, 1961).

Eine verbesserte Kontrolle des Freisetzungsprofiles wurde durch die Einführung weiterer Steuermechanismen erlangt. Beispielsweise beschreibt EP-A 0 432 607 eine Mehrschicht-tablette, deren wirkstoffhaltige Matrix eine der Schichten darstellt, welche durch Hilfsstoffschichten teilweise bedeckt ist.

Die Verwendung geometrischer Elemente ist in US 3 924 622 beschrieben, wobei es sich bei der hierin beanspruchten Vorrichtung zur gesteuerten Wirkstoffabgabe nicht um eine Tablette handelt. Jedoch wird hier das geometrische Steuerprinzip der kompensatorischen Flächenvergrößerung beschrieben, mit welchem den verlangsamenden Faktoren der Freisetzung - Verlängerung des Diffusionsweges, Wirkstoffdepletion etc. - entgegengewirkt wird. Die Vorrichtung ist so gestaltet, daß sie ein Wirkstoffreservoir mit einer definierten, gleichbleibenden Öffnung besitzt, durch die der Wirkstoff nach außen tritt. Die Freisetzung geschieht durch Erosion des Reservoirs. Die Form des Reservoirs ist so gewählt, daß sich die Erosionsfläche mit der im Laufe der Freisetzung

- 4 -

zunehmenden Entfernung der Erosionsfront von der Öffnung kontinuierlich vergrößert.

Einem ähnlichen Steuermechanismus unterliegt die in EP-A 0 542 364 beschriebenen Vorrichtungen. Auch bei diesen vergrößert sich im Laufe der Freisetzung eine Fläche, nämlich die Diffusionsfront. Dies hat denselben aufrechterhaltenden Effekt auf die Freisetzungsgeschwindigkeit wie das geometrische Element in US 3 924 622. Ausdrücklich wird auf die Ausgestaltungsmöglichkeit als Tablette hingewiesen, wobei die Anforderungen an die Vorzugsform eher komplex sind.

EPA 0 259 219 beschreibt eine umhüllte Tablette mit einer zentralen Öffnung, durch welche der Wirkstoff aus dem Tablettenkern nach außen freigesetzt wird. Die Dicke des Tablettenkernes nimmt von der zentralen Öffnung zur Peripherie hin zu, wodurch analog zu den oben beschriebenen Systemen die sich im Freisetzungsverlauf vergrößernde Distanz zwischen Erosions- oder Diffusionsfront zur Öffnung durch eine Flächenvergrößerung kompensiert wird.

Ein Kompensationsmechanismus anderer Art wird in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung P 43 41 442.7 beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine Vorrichtung mit einer wirkstoffhaltigen Matrix, welche zunächst teilweise durch erodierbare Hilfsstoffschichten mit Dickegradienten bedeckt ist, wobei diese Hilfsstoffschicht im Zuge der Freisetzung erodieren und dadurch eine Vergrößerung der freisetzungsfähigen Matrixoberfläche bewerkstelligen.

Eine ähnlich wirksame Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit läßt sich mit osmotischen Systemen erreichen. Diese enthalten ein umhülltes Wirk- und Hilfsstoffreservoir, in welchem sich nach Zutritt von Wasser ein osmotischer Druck aufbaut. Die Membranen, welche die Wirkstoffreservoirs um-

- 5 -

geben, sind semipermeabel; sie ermöglichen den Eintritt von Wasser, sind für Wirkstoffe jedoch undurchlässig, besitzen aber eine fast mikroskopisch kleine Öffnung, durch welche eindiffundiertes Wasser zusammen mit gelöstem Wirkstoff austreten kann. Mit solchen osmotischen Systemen konnten mitunter über längere Zeit konstante Freisetzungsgeschwindigkeiten erzielt werden (Theuwes, Pharm. Int. 5, 293, 1984).

Sämtliche dieser Vorrichtungen zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung besitzen gegenüber herkömmlichen, einfach aufgebauten Retardtabletten den Vorteil, die Freisetzungsgeschwindigkeit in wesentlich höherem Ausmaß steuern zu können. Dies gilt für die präzise arbeitenden osmotischen Systeme insbesondere dann, wenn eine Freisetzung nullter Ordnung angestrebt wird. Die Vorrichtungen mit geometrischen Steuerelementen sind in dieser Hinsicht variabler und lassen sich eher auch zum Erzielen anderer Freigabeprofile anwenden.

Jedoch besitzen viele der vorgeschlagenen Ausführungsformen gegenüber den konventionellen Retardtabletten den Nachteil, daß sie sehr aufwendig in der Fertigstellung sind. Dies gilt umso mehr für die osmotischen Systeme, bei denen die konventionelle Tablettentechnologie bisher nicht eingesetzt werden kann und das Einbringen einer Öffnung in der Umhüllung größte Präzision und Reproduzierbarkeit erfordert und nur mit Hilfe teurer Technologien und beschränkter Fertigungseffizienz bewerkstelligt werden kann.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Tablette zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen zu schaffen, welche geometrische Elemente zur Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit besitzt, nämlich eine Öffnung, durch welche Wirkstoff austritt und dabei mit zunehmendem

- 6 -

Abstand zu dieser Öffnung eine sich vergrößernde Diffusions- bzw. Erosionsfront ausbildet, die jedoch im Gegensatz zum Stand der Technik mit Hilfe einer üblichen hocheffizienten Tablettentechnologie einfach und in großen Stückzahlen zu fertigen ist.

Die erfindungsgemäße Tablette besitzt einen wirkstoffhaltigen, zumindest zu einem Endbereich spitz oder schmal zulaufenden Innenkern, der so in der Tablette plaziert ist, daß der spitze bzw. schmale Endbereich an den Außenrand der Tablette heranreicht. Durch diese Anordnung wird erreicht, daß der an den Außenrand heranreichende Endbereich des Innenkerns am Tablettenaußenrand eine Öffnung ausbildet, durch welche Wirkstoff freigesetzt wird. Die Öffnung wird dabei so gewählt, daß sie für die Freisetzung geschwindigkeitsbestimmend ist. Die Erfindung schafft erstmals die Möglichkeit, Manteltabletten mit einer definierten, gegenüber den Ausmaßen des Kernes vergleichsweise kleinen Öffnung zu versehen und zur Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit einzusetzen, die mit einer üblichen, hocheffizienten Tablettentechnologie einfach, präzise und mit ökonomischen Mitteln in großen Stückzahlen herstellbar sind.

Dabei kann das bekannte Steuerprinzip der Flächenvergrößerung durch Erosion wirksam eingesetzt werden. Durch die Form des Kerns, die in Abhängigkeit von den Anforderungen an das Freisetzungsprofil im Einzelfall festgelegt wird, läßt sich bestimmen, mit welchem Gradienten die freisetzungsrelevante Querschnittsfläche - also in diesem Falle die Erosions- oder Diffusionsfront - mit der Distanz zu Öffnung zunimmt.

Mit Vorteil kann sich die Querschnittsfläche des Kerns mit zunehmender Entfernung von der Öffnung des Mantels nach



- 7 -

einer Funktion erster oder zweiter Ordnung stetig ändern. Es kann aber auch von der Maßnahme Gebrauch gemacht sein, daß sich die Querschnittsfläche des Kerns mit zunehmender Entfernung von der Öffnung sprunghaft ändert. Eine weitere Ausgestaltung sieht vor, daß der Kern wenigstens zwei unterschiedliche Wirkstoffe, z.B. für Vor- oder Nachbehandlung eines Krankheitszustandes, enthält und diese entweder in homogener Mischung oder in unterschiedlichen Schichten des Kerns vorliegen.

Figur 1 zeigt den Aufbau einer erfindungsgemäßen Tablette. Der Tablettenkern (1), der Wirkstoff (2) enthält, ist zum Endbereich (3) spitz zulaufend ausgebildet und reicht mit seinem spitz zulaufenden Ende an den Außenrand (4) der Tablette heran. Da an dieser Stelle die den Kern (1) umgebende Masse des Mantels (5) der Tablette unterbrochen ist, ergibt sich eine Öffnung (6), durch welche Wirkstoff (2) aus der Tablette freigesetzt werden kann.

Im Verlaufe der Freisetzung, die entweder durch Diffusion aus dem Tablettenkern (1) oder durch Erosion des Tablettenkerns (1) geschieht, wird zunächst Wirkstoff (2) aus dem am Tablettenaußenrand (4) liegenden Endbereich (3) des Kerns (1) freigegeben. Infolgedessen wird eine sich kontinuierlich von der Öffnung (6) entfernende Diffusions- oder Erosionsfront (7) ausgebildet, deren Größe, wie in Figur 2 gezeigt, mit der Querschnittsfläche des Kernes an ihrer Position etwa identisch ist. Mit zunehmender Entfernung der Erosionsfront (7) von der über den Freigabeverlauf annähernd konstant bleibenden Öffnung (6) nimmt das Ausmaß der erodierbaren Fläche beispielsweise nach einer Funktion erster oder zweiter Ordnung oder auch sprunghaft zu.

Die Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit ist umso wirksamer, je formstabiler der Mantel (5) zumindest über

- 8 -

einen wesentlichen Teil der Freisetzungsdauer und je weniger permeabel er für Wirkstoff ist. Durch diese Bedingungen wird sichergestellt, daß die Wirkstofffreisetzung überwiegend an der Stelle geschieht, an welcher sich die Öffnung befindet. Die Erfüllung dieser Bedingungen hängt von der Wahl der Hilfsstoffe und von den Herstellungsparametern ab.

Grundsätzlich kann der Mantel (5) aus physiologisch unbedenklichen Polymeren, Wachsen, wachsartigen Substanzen, Fetten, Fettsäuren, Fettalkoholen oder anderen pharmazeutisch einsetzbaren Tablettierhilfsstoffen, ggf. im Gemisch mit weiteren Hilfsstoffen wie z.B. Antioxidantien, Farbstoffen, Pigmenten, Aromen, Fließ-, Trenn- und Schmiermitteln, Netzmitteln, Löslichkeitsverbesserern, Hydrophilisierungsmitteln, Füllstoffen, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, u.s.w. aufgebaut sein. Unabhängig von der Löslichkeit des Materials, aus dem der Mantel (5) gebildet wird, muß die Lösungsgeschwindigkeit gering sein, um einen Formerhalt gewährleisten zu können. Die Lösungsgeschwindigkeit wiederum hängt nicht nur von der Löslichkeit des Materials ab, sondern auch von der Kraft, mit der das Material komprimiert wird. Auch gut lösliche Materialien lassen sich zu einem sehr langsam zerfallenden Mantel pressen, wenn eine entsprechend hohe Preßkraft eingestellt wird. Ungünstig für den Formerhalt des Mantels (5) wirken sich hingegen in der Tablettentechnologie als Zerfallsbeschleuniger eingesetzte Substanzen aus. Bei diesen handelt es sich in der Regel um quervernetzte, hydrophile Polymere mit stark quellenden Eigenschaften. Beispiele hierfür sind Crospovidone und Croscarmellose.

Die Erfindung erlaubt auch das Inkorporieren von mehr als einem Wirkstoff. So ist es beispielsweise möglich, wie Figur 3 zeigt, zwei Tablettenkerne (8) und (9) mit unterschiedlichen Wirkstoffen (10) und (11) pro Tablette

- 9 -

einzu legen, deren schmal oder spitz zulaufende Endbereiche (12) und (13) an unterschiedlichen Stellen (14) und (15) an die Außenwand (4) der Tablette heranreichen. Ebenso kann eine Tablette nach Abbildung 1 erfindungsgemäß einen wirkstoffhaltigen Kern (1) mit mehr als einem Wirkstoff (2) enthalten. Schließlich kann die Tablette in einer Zone wie z.B. im Mantel (5) oder in einer zusätzlich eingebrachten separaten Komponente ebenfalls Wirkstoff enthalten, welcher dann allerdings nicht dem oben beschriebenen Mechanismus der Freisetzungskontrolle unterliegt.

Für die Einnahme besonders vorteilhaft ist die Beschränkung der Tablettengröße auf die Mindestabmessungen. In der Regel wird man zumindest bemüht sein, die Größe des Mantels (5) dadurch zu beschränken, daß man ihn relativ zum Tabletten-durchmesser dünn gestaltet, was durch eine Angleichung der Kernform an die Tablettenform unterstützt werden kann. Anzustreben ist dabei eine Begrenzung der Mantelmasse auf höchstens 30% der Gesamtmasse der Tablette.

Eine Tablette mit einem zwei Teile (1) bzw. (1') aufweisen-den Kern zeigt die Figur 4. Die Kernteile (1, 1') enthalten unterschiedliche Wirkstoffe (2) bzw. (2'). Es kann sich dabei um Wirkstoff zur Vor- und anschließenden Nachbehand-lung eines Krankheitszustandes, z.B. einer Irritation der Magenschleimhaut o.ä. handeln.

Erfindungsgemäße Tabletten werden vorzugsweise hergestellt, indem zunächst wirkstoffhaltige Kerne (1, 8, 9) auf konven-tionellen Tablettenpressen des Exzenter- oder Rundläuferty-pes aus Pulver oder Granulat gepreßt werden. Diese Kerne (1, 8, 9) werden dann auf eine Manteltablettenpresse über-tragen, welche in der Lage ist, die Kerne sehr präzise in die gewünschte Position in mit Pulver oder Granulat teil-befüllte Matrizenöffnungen zu bringen und mit weiterem Pul-

- 10 -

ver oder Granulat zur Manteltablette zu pressen. Manteltablettenpressen, welche die notwendige Präzision bei der Kernübertragung besitzen, sind z.B. in DE 40 25 484 beschrieben.

Wenn auch der Hauptanwendungsbereich der erfindungsgemäßen Tablette im pharmazeutischen Einsatz liegt, so ist auch ihre Verwendung zur kontrollierten Freisetzung von Düngstoffen und Pflanzenschutzmitteln sehr vorteilhaft, da sie durch eine verlängerte Wirkdauer die Arbeit des wiederholten Aufbringens konventionell zu dosierender Düngstoffe und Pflanzenschutzmittel erspart. Ebenso vorteilhaft ist der Einsatz der Tablette zur Freisetzung von mikrobiellen Stoffen, insbesondere in Spül- und Wascheinrichtungen.

- 11 -

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Manteltablette zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoff mit einem erodierbaren und mindestens einen Wirkstoffe enthaltenden Kern (1) und einer weitgehend erosionsresistenten Umhüllung aus einer Mantelschicht (5), dadurch gekennzeichnet, daß die Mantelschicht (5) wenigstens eine Öffnung (6) aufweist und der Kern (1) an einem Ende an die Öffnung (6) heranreicht.
2. Manteltablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern (1) an dem an die Öffnung (6) heranreichenden Ende schmal oder spitz zulaufend ausgebildet ist.
3. Manteltablette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Querschnittsfläche des Kerns (1) mit zunehmender Entfernung von der Öffnung (6) nach einer Funktion erster oder zweiter Ordnung stetig ändert.
4. Manteltablette nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Querschnittsfläche des Kerns (1) mit zunehmender Entfernung von der Öffnung (6) sprunghaft ändert.
5. Manteltablette nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Form der Form des Tablettenkerns angeglichen ist und der Mantelkern mindestens 70% der Masse der Manteltablette ausmacht.
6. Manteltablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern (1) wenigstens zwei unterschiedliche Wirkstoffe enthält und diese entweder in homogener Mischung oder in unterschiedlichen Schichten des Kerns (1) vorhanden sind.

- 12 -

7. Manteltablette nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie auch im Mantel Wirkstoff erhält.

8. Manteltablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese wenigstens zwei Kerne (8,9) mit unterschiedlichen Wirkstoffen enthält.

9. Verfahren zur Herstellung einer Manteltablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige Tablettenkern (1) aus Pulver oder Granulat gepreßt und einer Manteltablettenpresse zugeführt wird, welche ihn derart in eine bereits teilbefüllte Matrizenöffnung drückt, daß sein schmal oder spitz zulaufendes Ende an den Rand der Matrizenöffnung heranreicht, und mit weiterem Pulver oder Granulat zusammengepreßt wird.

10. Verwendung einer Manteltablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Abgabe von Arzneimitteln.

11. Verwendung einer Manteltablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Freisetzung von Pflanzenschutzmitteln.

12. Verwendung einer Manteltablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Freisetzung von Düngstoffen.

13. Verwendung einer Manteltablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Freisetzung von antimikrobiellen Stoffen, insbesondere in Spül- oder Wascheinrichtungen.

1/2

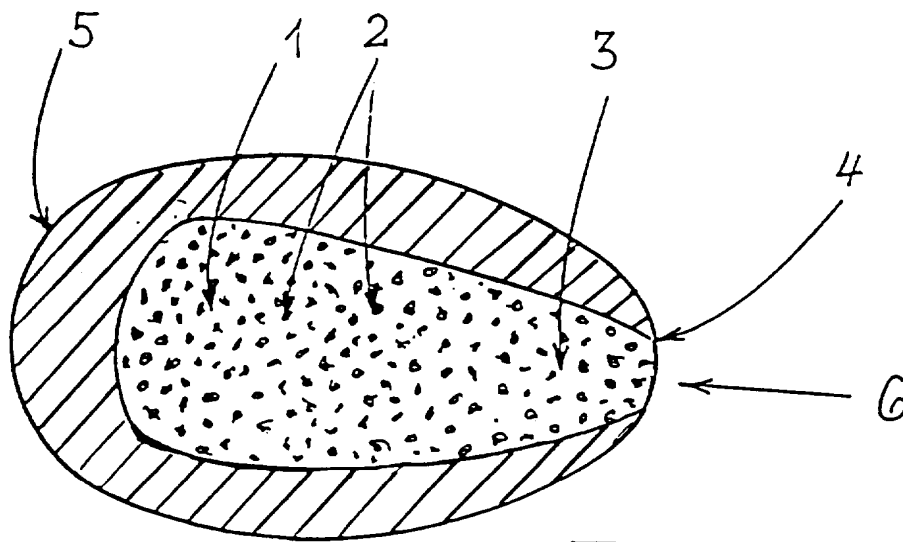


FIG. 1

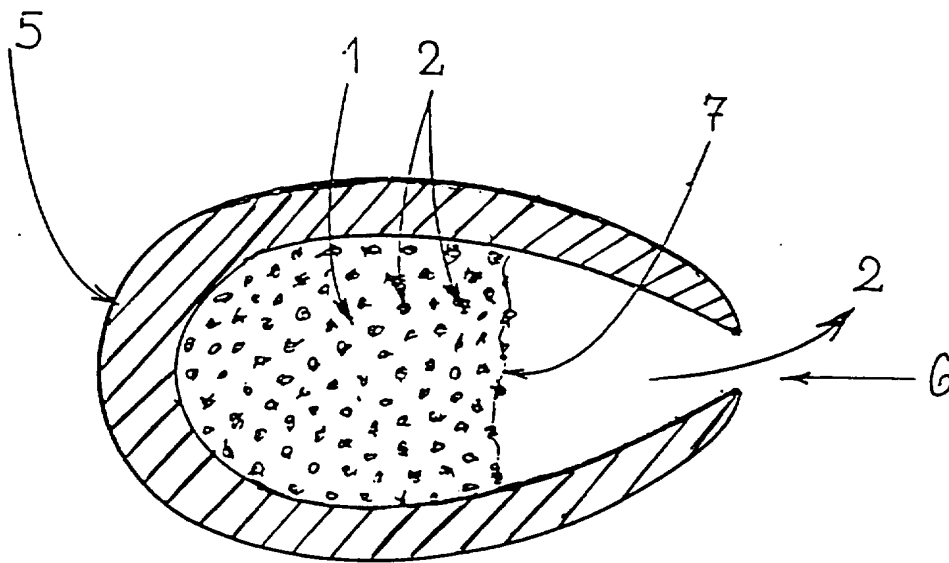


FIG. 2

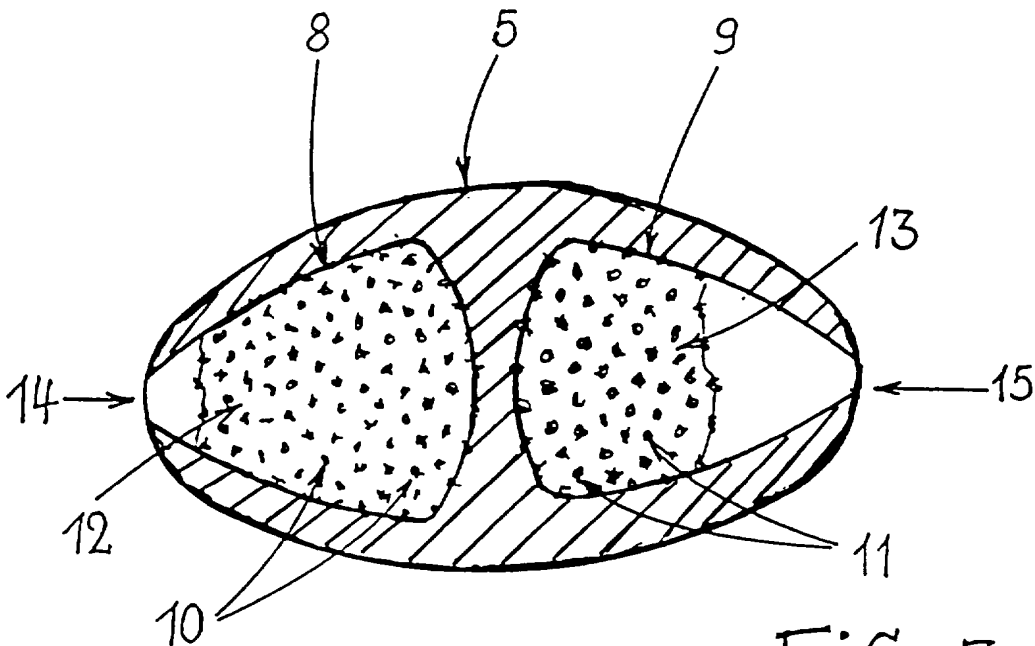


FIG. 3

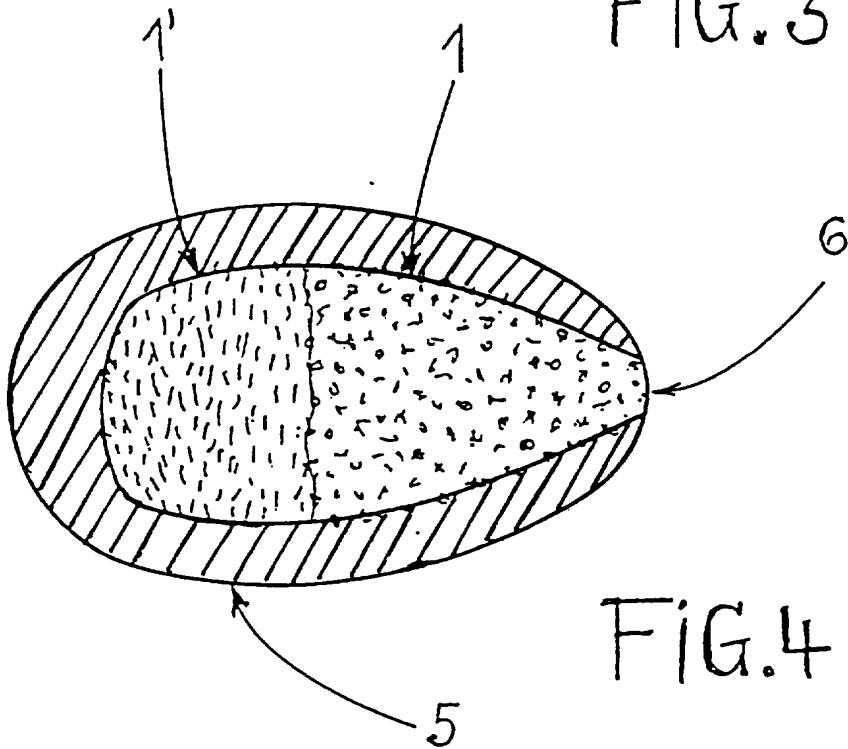


FIG. 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/03474

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | WO,A,90 01925 (FORUM CHEMICALS LIMITED) 8<br>March 1990                            | 1-3, 9, 10            |
| Y          | see page 9, line 8 - line 12   | 8, 11-13              |
| A          | see page 22, line 21 - page 23, line 5<br>see claim 11                             | 4-7                   |
|            | ---  |                       |
| Y          | EP,A,0 127 282 (ALZA CORPORATION) 5<br>December 1984                               | 8                     |
|            | see page 24, line 5 - line 34<br>see figures 10, 11                                |                       |
|            | ---  |                       |
| Y          | EP,A,0 259 113 (PFIZER INC.) 9 March 1988<br>see the whole document                | 11-13                 |
|            | ---  |                       |
| A          | EP,A,0 542 364 (GLAXO CANADA INC.) 19 May<br>1993                                  | 1-13                  |
|            | cited in the application<br>see the whole document                                 |                       |
|            | ---  |                       |
|            | -/--   |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 1996

Date of mailing of the international search report

30.01.96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/03474

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A  | <p>EP,A,0 259 219 (UNIVERSITÉ DE MONTREAL) 9<br/>March 1988<br/>cited in the application<br/>see the whole document<br/>-----</p> | 1-13                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/03474

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A-9001925                              | 08-03-90            | AT-T- 110262               | 15-09-94            |
|   |                     | AU-B- 4218489              | 23-03-90            |
|   |                     | DE-D- 68917677             | 29-09-94            |
|   |                     | DE-T- 68917677             | 22-12-94            |
|   |                     | EP-A- 0365123              | 25-04-90            |
|   |                     | ES-T- 2058543              | 01-11-94            |
|   |                     | GB-A, B 2222948            | 28-03-90            |
|   |                     | US-A- 5004614              | 02-04-91            |
| EP-A-127282                               | 05-12-84            | US-A- 4564364              | 14-01-86            |
|   |                     | AU-B- 558500               | 29-01-87            |
|   |                     | AU-B- 2717284              | 29-11-84            |
|   |                     | CA-A- 1227982              | 13-10-87            |
|   |                     | JP-A- 60000822             | 05-01-85            |
| EP-A-259113                               | 09-03-88            | US-A- 4803076              | 07-02-89            |
|   |                     | AU-B- 582309               | 16-03-89            |
|   |                     | AU-B- 7790587              | 10-03-88            |
|   |                     | EG-A- 18717                | 30-11-94            |
|   |                     | HU-B- 210491               | 28-04-95            |
|   |                     | IE-B- 59939                | 04-05-94            |
|   |                     | JP-B- 6021058              | 23-03-94            |
|   |                     | JP-A- 63063610             | 22-03-88            |
|   |                     | NO-B- 174835               | 11-04-94            |
|   |                     | PT-B- 85640                | 29-10-93            |
| EP-A-542364                               | 19-05-93            | AU-B- 658942               | 04-05-95            |
|   |                     | AU-B- 2827292              | 20-05-93            |
|   |                     | CA-A- 2082740              | 14-05-93            |
|   |                     | JP-A- 5262640              | 12-10-93            |
|   |                     | NZ-A- 245100               | 27-06-95            |
|   |                     | US-A- 5342627              | 30-08-94            |
|   |                     | ZA-A- 9208718              | 02-08-93            |
| EP-A-259219                               | 09-03-88            | US-A- 4816262              | 28-03-89            |
|   |                     | JP-A- 63072623             | 02-04-88            |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03474

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                    | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X          | WO,A,90 01925 (FORUM CHEMICALS LIMITED)<br>8.März 1990  | 1-3,9,10           |
| Y          | siehe Seite 9, Zeile 8 - Zeile 12   | 8,11-13            |
| A          | siehe Seite 22, Zeile 21 - Seite 23, Zeile 5<br>siehe Anspruch 11   | 4-7                |
| Y          | EP,A,0 127 282 (ALZA CORPORATION)<br>5.Dezember 1984<br>siehe Seite 24, Zeile 5 - Zeile 34<br>siehe Abbildungen 10,11 | 8                  |
| Y          | EP,A,0 259 113 (PFIZER INC.) 9.März 1988<br>siehe das ganze Dokument  | 11-13              |
|            | ---<br>-/--   |                    |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30.01.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                      | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | EP,A,0 542 364 (GLAXO CANADA INC.) 19.Mai 1993<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe das ganze Dokument<br>---           | 1-13               |
| A          | EP,A,0 259 219 (UNIVERSITÉ DE MONTREAL)<br>9.März 1988<br>in der Anmeldung erwähnt<br>siehe das ganze Dokument<br>----- | 1-13               |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03474

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO-A-9001925                                       | 08-03-90                      | AT-T- 110262                      | 15-09-94                      |
|  |                               | AU-B- 4218489                     | 23-03-90                      |
|  |                               | DE-D- 68917677                    | 29-09-94                      |
|  |                               | DE-T- 68917677                    | 22-12-94                      |
|  |                               | EP-A- 0365123                     | 25-04-90                      |
|  |                               | ES-T- 2058543                     | 01-11-94                      |
|  |                               | GB-A, B 2222948                   | 28-03-90                      |
|  |                               | US-A- 5004614                     | 02-04-91                      |
| EP-A-127282  | 05-12-84                      | US-A- 4564364                     | 14-01-86                      |
|  |                               | AU-B- 558500                      | 29-01-87                      |
|  |                               | AU-B- 2717284                     | 29-11-84                      |
|  |                               | CA-A- 1227982                     | 13-10-87                      |
|  |                               | JP-A- 60000822                    | 05-01-85                      |
| EP-A-259113  | 09-03-88                      | US-A- 4803076                     | 07-02-89                      |
|  |                               | AU-B- 582309                      | 16-03-89                      |
|  |                               | AU-B- 7790587                     | 10-03-88                      |
|  |                               | EG-A- 18717                       | 30-11-94                      |
|  |                               | HU-B- 210491                      | 28-04-95                      |
|  |                               | IE-B- 59939                       | 04-05-94                      |
|  |                               | JP-B- 6021058                     | 23-03-94                      |
|  |                               | JP-A- 63063610                    | 22-03-88                      |
|  |                               | NO-B- 174835                      | 11-04-94                      |
|  |                               | PT-B- 85640                       | 29-10-93                      |
|  |                               |                                   |                               |
| EP-A-542364  | 19-05-93                      | AU-B- 658942                      | 04-05-95                      |
|  |                               | AU-B- 2827292                     | 20-05-93                      |
|  |                               | CA-A- 2082740                     | 14-05-93                      |
|  |                               | JP-A- 5262640                     | 12-10-93                      |
|  |                               | NZ-A- 245100                      | 27-06-95                      |
|  |                               | US-A- 5342627                     | 30-08-94                      |
|  |                               | ZA-A- 9208718                     | 02-08-93                      |
| EP-A-259219  | 09-03-88                      | US-A- 4816262                     | 28-03-89                      |
|  |                               | JP-A- 63072623                    | 02-04-88                      |